



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>:  
A 61 K 31/485

⑧7 EP 0 306 575 B1

⑩ DE 37 80 819 T 2

②① Deutsches Aktenzeichen:	37 80 819.2
⑧6 Europäisches Aktenzeichen:	87 307 999.0
⑧6 Europäischer Anmeldetag:	10. 9. 87
⑧7 Erstveröffentlichung durch das EPA:	15. 3. 89
⑧7 Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	29. 7. 92
④7 Veröffentlichungstag im Patentblatt:	14. 1. 93

DE 37 80 819 T 2

⑦③ Patentinhaber:  
The University of Chicago, Chicago, Ill., US

⑦④ Vertreter:  
Busse, V., Dipl.-Wirtsch.-Ing. Dr.jur.; Busse, D.,  
Dipl.-Ing.; Bünemann, E., Dipl.-Ing.; Pott, U.,  
Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 4500 Osnabrück

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE

⑦② Erfinder:  
Goldberg, Leon I., Chicago Illinois 60615, US

⑤④ Quaternäre Derivate von Noroxymorphon zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 37 80 819 T 2

BEST AVAILABLE COPY

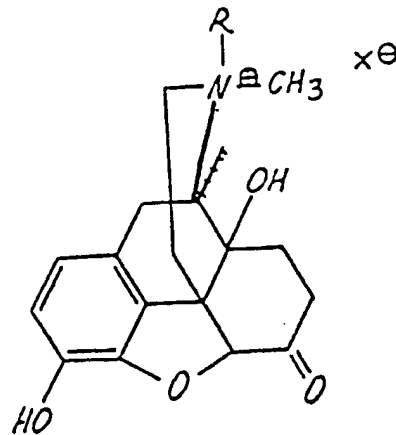
Die Verabreichung therapeutischer Dosen von Morphinum und anderen klinisch nützlichen Schmerzbetäubungsmitteln wird oft von unangenehmen Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt begleitet. Zum Beispiel können Morphinum und verwandte Opiate wie Meperidin und Methadon die intestinale Mobilität hemmen, indem sie Kontraktionen des glatten Dünndarmringmuskels verursachen.

Morphium und verwandte Betäubungsmittel können auch Nausea und erhöhte Mobilität des Gastrointestinaltrakts herbeiführen, die Emesis oder Erbrechen zur Folge haben. Diese Nebenwirkungen werden durch direkte Stimulation der Chemorezeptor-Auslösezone für Emesis im markpostremen Bereich verursacht. (Goodman und Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", S. 502 [6. Ausgabe 1980]). Studien haben gezeigt, daß Morphinum und andere Betäubungsmittel bei Hunden Emesis verursachen. Zum Beispiel berichteten Wang und Glaviano, JPET 111:329-334 (9143), daß die intravenöse Verabreichung von 0,5 mg/kg Morphinum an 12 Hunde bei 9 Hunden innerhalb eines Durchschnitts von 2,4 Minuten Emesis zur Folge hatte. (Mg/kg bezieht sich auf Milligramm Morphinum pro Kilogramm Körpergewicht.) Als 1,0 mg/kg Morphinum an 13 Hunde intramuskulär verabreicht wurde, erbrachen sich 12 von ihnen innerhalb einer durchschnittlichen Zeit von 3,5 Minuten.

Das US-Patent Nr. 4.176.186 (Goldberg u.a.) offenbarte die Behandlung intestinaler Immobilität im Zusammenhang mit der Verwendung von Schmerzbetäubungsmitteln durch die Verabreichung quartärer Derivate von Noroxymorphon. Es ist nun gefunden worden, daß dieselben Verbindungen auch für die, sowohl prophylaktische als auch therapeutische, Behandlung der Nausea und des Erbre-

chens im Zusammenhang mit der Verabreichung dieser Drogen von Nutzen sind.

Gemäß der Erfindung können daher Nausea und Erbrechen bei Warmblütern, die Morphinum und verwandte Opiate, Meperidin, Methadon erhalten, verhindert oder gelindert werden durch die Verabreichung von Methylnal-trexon oder anderen quartären Derivaten von Noroxymorphon, die dargestellt werden durch die Formel:



wobei

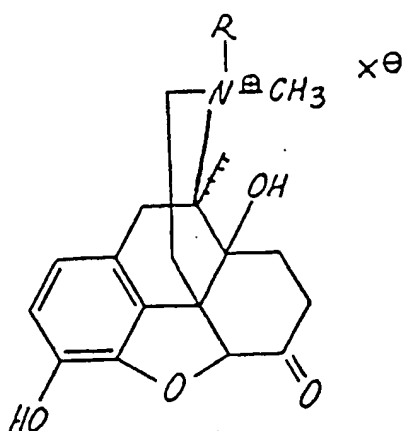
R Allyl oder ein verwandtes Radikal wie Chlorallyl, Cyclopropyl-methyl oder Propargyl ist und

X das Anion einer Säure ist, insbesondere ein Chlorid, Bromid, Iodid oder Methylsulfatanion.

Diese Verbindungen werden dem tierischen Lebewesen entweder vor oder gleichzeitig mit der Verabreichung des Schmerzbetäubungsmittels verabreicht. Sie können entweder enteral oder parenteral verabreicht werden. Es ist keine Beeinträchtigung der analgetischen Aktivität der Opiate beobachtet worden.

Soweit hierin verwendet, bezieht sich der Ausdruck "Morphium" auf jedes Schmerzbetäubungsmittel, sofern der Sinn der Verwendung nichts anderes anzeigt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung quartärer Derivate von Noroxymorphon zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung oder Linderung von Nausea und Erbrechen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Morphin an Warmblüter. Die verwendbaren Verbindungen werden dargestellt durch die Formel:



wobei

R Allyl oder ein verwandtes Radikal wie Chlorallyl, Cyclopropyl-methyl oder Propargyl ist und

X das Anion einer Säure ist, insbesondere ein Chlorid, Bromid, Iodid oder Methylsulfatanion.

Die Verbindungen werden, wie im. US-Patent Nr. 4.176.186 beschrieben, synthetisiert. Ein besonders bevorzugtes Noroxymorphon-Derivat ist Methylnaltrexon, jedoch sind auch andere durch die obige Formel dargestellte Verbindungen geeignet.

Methylnaltrexon oder andere Noroxymorphon-Derivate können dem Patienten entweder enteral oder parenteral verabreicht werden. Jedoch ist ein bevorzugtes Verfahren der Verabreichung die Injektion. Nausea und Emesis können sogar schon nach einer einzigen Dosis Morphin

folgen, im Gegensatz zu intestinaler Immobilität, die normalerweise die Folge eines chronischen wiederholten Gebrauchs der Droge ist. Folglich ist beabsichtigt, daß dem Patienten eine Injektion von Methylnaltrexon vor der Operation oder einem anderen Anlaß, bei dem Morphinum verwendet wird, um akute Schmerzen zu behandeln, gegeben wird.

Wie durch die folgenden Kontrollen und Beispiele erläutert, zeigen unsere Studien, daß Methylnaltrexon Emesis verhindert, wenn es entweder gemeinsam mit dem Morphinum verabreicht wird oder bevor das Morphinum verabreicht wird. Man ist der Ansicht, daß Methylnaltrexon oder andere quartäre Noroxymorphon-Derivate bis zu zwei Stunden vor der Verabreichung von Morphinum verabreicht werden können, aber dieser Zeitraum ist variabel. In unseren Studien wurde Methylnaltrexon intramuskulär mit Hilfe einer Spritze verabreicht. Methylnaltrexon kann auch enteral oder parenteral mit anderen Mitteln verabreicht werden. Es wurde gefunden, daß es in Dosierungen im Bereich von 0.05 mg/kg bis 1,0 mg/kg für jedes 1 mg/kg verabreichtes Morphinum wirksam ist. Es wurde gefunden, daß es bei Verabreichung in derselben Spritze wie Morphinum wirksam ist, und auch wenn es bis zu einer Stunde vor der Verabreichung von Morphinum verabreicht wird.

Die Wirkung von Methylnaltrexon bei der Umkehrung der Emesis-Wirkungen von Morphinum wird hierin erläutert. Die Einheit mg/kg bezieht sich auf die je Kilogramm Körpergewicht verabreichten Milligramm Substanz.

#### Kontrolle 1 und Beispiel 1

Ein mg/kg Morphium wurde fünf Hunden intramuskulär verabreicht. Vier Hunde erbrachen sich. In jedem Fall trat das Erbrechen innerhalb von vier Minuten auf. An einem anderen Tag wurde denselben fünf Hunden dieselbe Dosis Morphium in derselben Spritze mit 1 mg/kg Methylnaltrexon verabreicht. Keiner der Hunde erbrach sich.

#### Kontrolle 2 und Beispiel 2

Sechs Hunden wurden intramuskuläre Dosen von 1 mg/kg Morphium gegeben. Alle sechs Hunde erbrachen sich. An einem weiteren Tag wurde dieselbe Dosis Morphium mit 0.5 mg/kg Methylnaltrexon kombiniert und in derselben Spritze denselben Hunden verabreicht. Keiner der Hunde erbrach sich.

#### Kontrolle 3 und Beispiel 3

Ein mg/kg Morphium wurde intramuskulär an drei Hunde verabreicht. Alle drei Hunde erbrachen sich. An einem weiteren Tag wurde das Morphium mit 0.25 mg/kg Methylnaltrexon kombiniert und in derselben Spritze verabreicht. Keiner der Hunde erbrach sich.

#### Kontrolle 4 und Beispiel 4

Methylnaltrexon wurde zwei Hunden vor der Verabreichung von 1 mg/kg Morphium verabreicht. An einen Hund wurden 0.5 mg/kg Methylnaltrexon 15 Minuten vor dem Morphium intramuskulär verabreicht. Kein Erbrechen erfolgte. An den zweiten Hund wurde die gleiche Dosis Methylnaltrexon 30 Minuten vor der Verabreichung von Morphium verabreicht. Kein Erbrechen erfolgte.

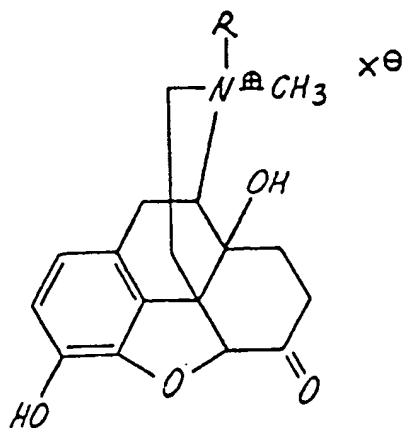
#### Kontrolle 5 und Beispiel 5

0,05 mg/kg Methylnaltrexon wurde vier Hunden eine Minute vor der Verabreichung von 1,0 mg/kg Morphinum intravenös verabreicht. Kein Erbrechen erfolgte bei irgendeinem der Hunde. An einem anderen Tag wurde denselben Tieren 1,0 mg/kg Morphinum ohne die Verabreichung von Methylnaltrexon gegeben. Alle vier Hunde erbrachen sich.

Es wurde gefunden, daß die Verabreichung von Methylnaltrexon allein keine wahrnehmbare Wirkung in den Tieren erzeugt. Frühere Studien mit größeren Dosen von Methylnaltrexon haben gezeigt, daß Methylnaltrexon im Gegensatz zu dem nichtquartären Naltrexon Entzugssy-  
steme bei morphiumtoleranten Hunden nicht beschleunigt. Russel u.a., "Eur. J. Pharmacol." 78:255-261 (1982). Es wurde nicht gefunden, daß Methylnaltrexon die analgetische Aktivität von Morphinum oder Betäubungsmitteln beeinträchtigt.

Patentansprüche:

1. Verwendung einer Verbindung der Formel



wobei

R Allyl oder ein verwandtes Radikal z.B. Chlorallyl, Cyclopropyl-methyl oder Propargyl ist und

X das Anion einer Säure ist, z.B. ein Chlorid, Bromid, Iodid oder Methylsulfatanion, zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung oder Linderung von Nausea und Emesis im Zusammenhang mit der Verwendung von Schmerzbetäubungsmitteln bei Warmblütern.

2. Verwendung nach Anspruch 1, bei der das Medikament in einer Einheitsdosisform zur Verabreichung in einer Menge zwischen 0,05 mg/kg und 1,0 mg/kg hergestellt wird.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, bei der das Medikament in einer Form zur Verabreichung an das tierische Lebewesen auf enteralem Wege oder durch Injektion hergestellt wird.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, bei der das



Medikament in einer Form zur Verabreichung an das tierische Lebewesen auf parenteralem Wege hergestellt wird.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der die Verbindung dem Schmerzbetäubungsmittel zur Herstellung des Medikaments beigemischt wird.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der die Verbindung Methylnaltrexon ist.

7. Verwendung von Methylnaltrexon zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung oder Linderung von Nausea und Emesis im Zusammenhang mit der Verwendung von Schmerzbetäubungsmitteln bei Warmblütern zur Verabreichung z.B. auf parenteralem Wege an ein tierisches Lebewesen, das dazu neigt, bei Verabreichung von Schmerzbetäubungsmitteln Nausea oder Emesis zu zeigen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**